대한소화기학회지 2000;36:562 - 566

간절제술로 확인된 간세포암의 자연괴사 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실*

이상철 · 정재복 · 박영년* · 안상훈 · 박승우 · 전재윤 · 문영명 · 강진경 · 박인서

A Case of Spontaneously Necrotized Hepatocellular Carcinoma Confirmed with Lobectomy of Liver

Sang Chul Lee, M.D., **Jae Bock Chung,** M.D., **Young Nyun Park,** M.D.*, **Sang Hoon Ahn,** M.D., **Seung Woo Park,** M.D., **Chae Yoon Chun,** M.D., **Young Myoung Moon,** M.D., **Jin Kyung Kang,** M.D. and **In Suh Park,** M.D.

Departments of Internal Medicine and Pathology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma is extremely rare. Up to date, only 17 cases of hepatocellular carcinoma with spontaneous regression were reported in the English literature and there is 1 case of it in Korea. The mechanism of spontaneous regression has been a puzzle. Here, we describes a 70-year-old man with chronic hepatitis in whom spontaneous necrosis of hepatocellular carcinoma occurred and the possibility of spontaneous regression was suggested. He had right upper quadrant pain and computed tomography disclosed a 4 cm-sized hypodense mass at left lobe of the liver. Fine needle aspiration biopsy revealed almost total necrosis with a few scattered naked nuclei showing nuclear hyperchromasia and prominent nucleoli, which was highly suggestive of malignancy. When surgically resected, the specimen showed thick trabecular pattern of tumor with extensive necrotic change, which was a histological appearance of hepatocellular carcinoma. After surgery, the patient has recovered well. **(Kor J Gastroenterol 2000;36:562 - 566)**

Key Words: Hepatocellular carcinoma, Spontaneous necrosis

서 론

간세포암은 예후가 불량한 암 중의 하나로 B형 간염 및 C형 간염, 간경변, aflatoxin B1 등이 주요 위험인자로 알려져 있다.[1,2] 근치적 절제술로 양호한 예후를 기대할 수 있으나, 절제술이 불가능할 경우에는 색전술 및 ethanol 투여 등의 시술이 시행되고 있다.

간세포암의 자연퇴행은 매우 드물게 발생하는 현상으로 전세계적으로도 매우 적은 예가 보고되었으며[3-17] 국내에서는 1예가 보고된 바 있다.[18] 간세포암의 자연퇴행이 일어나는 기전은 확실하지 않으나 간종양의 급격한 증가, 위장관출혈 및 종양혈관의 혈전으로 인한 허혈이나 면역학적 기전, 감염 등이 가능한 기전으로 제시되고 있다.

접수: 2000년 6월 8일, 승인: 2000년 8월 21일
연락처: 정재복, 120-749, 서울시 서대문구 신촌동 134
연세의료원 내과학교실
Tel: (02) 361-5410, Fax: (02) 393-6884

저자 등은 우상복부 동통을 주소로 내원한 70세 남자 환자에서 간내 종괴가 발견되어 진단 및 치료 목적으로 시행한 간절제술로 확진되었으며, 병리학적 검사에서 종양이 완전히 괴사되어 있어 자연퇴행의 기전을 제시할 수 있는 간세포암 1예를 경험하여 보고하는 바이다.

증 례

70세 남자 환자가 두 달 전부터 심해진 우상복부 동통을 주소로 내원하였다. 환자는 특별한 병력 없이 비교적 건강하게 지내다가 내원 두 달 전부터 우상복부 동통이 시작되어 약국에서 소화제만 복용하고 지내오다가 점차 증상이 심해지는 양상을 보여 내원하였다. 가족력에서 모친이 뚜렷하지 않은 간경변증으로 사망하였으며 부친은 위암으로 사망하였다. 과거력에서 내원 8년 전 미란성 위염으로 진단받은 바 있으며 복용하던 약은 없었다. 내원시 전반적 무력감퇴, 경도의 호흡 곤란 외에 다른 증상은 호소하지 않았다. 신체검진에서 활력징후에는 이상이 없었으며 경미한 황달이 공막에서 관찰되었고 심음, 호흡음은 정상 소견이었다. 장음은 다소 감소되어 있었으며 간, 비장, 신장은 만져지지 않았고 촉지되는 종괴도 없었으나 상복부에 경미한 압통이 있었다.

생화학검사에서 혈청 총빌리루빈 1.1 mg/dL, 혈청 alkaline phosphatase 81 IU/L(정상치 38-115), 혈청 AST 21 IU/L, 혈청 ALT 20 IU/L, 프로트롬빈 시간 12.9초, AFP 1.47 IU/L로 모두 정상이었다. HBsAg, anti-HBs, anti-HCV는 모두 음성이었으나 anti-HBc는 양성이었다.

복부 초음파검사에서 간좌엽에 다소 에코가 증가되고 저음영의 경계를 갖는 3×3 cm의 종괴가 관찰되었으며(Fig. 1) 우엽 8번 구획에도 저음영의 종괴가 관찰되었다. 복부 전산화단층촬영에서 역시 좌엽에 4 cm 크기의 저음영의 종괴가 관찰되었고(Fig. 2) 7번과 8번 구획에도 1 cm 이하의 저음영 종괴가 여러 개 관찰되어 전이성 간암이 의심되었다. 전이성 간암 의심하에 상부위장관 내시경과 대장 내시경검사를 시행하였으나 상행결장과 S장결장에 위치한 각각 6 mm 크기의 용종 외에 특이 소견은 없었다. 조직학적 진단을 위하여 간좌엽에서 시행한 세침흡인생검에서 전반적으로 세포가 괴사된 소견과 함께 소수의 핵이 관찰되었으며 핵은 과염색성을 보였고 인이 뚜렷한 소견을 보여서 악성 종양을 시사하는 것으로 판단되었다. 면역염색을 시행하였으나 괴사가 심하고 세포가 거의 없어서 염색이 잘 되지 않았다. 혈관조영술은 종양혈관의 공급이 뚜렷하지 않아 도움이 되지 않을 것으로 판단되어 시행하지 않았다.

진단 및 치료 목적으로 내원 후 24일째에 간좌엽 절제술을 시행하였다. 간은 육안적으로 만성 간염의

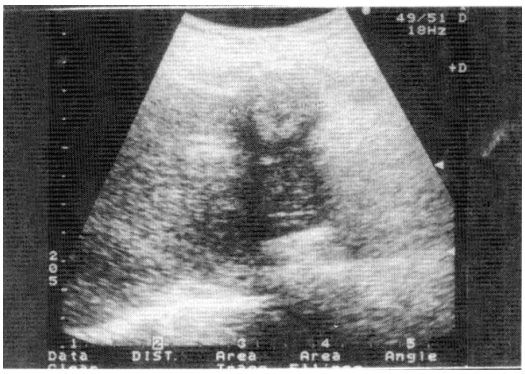

Fig. 1. Abdominal US at the time of diagnosis. It shows a hyperechoic lesion with hypoechoic surrounding rim in the left medial lobe (3×3 cm).

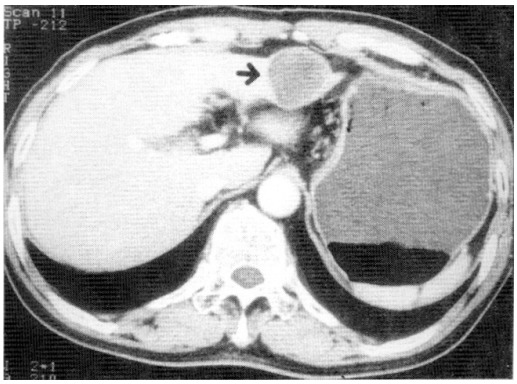

Fig. 2. CT scan at the time of diagnosis of hepatocellular carcinoma. There was a 4 cm sized low density mass (arrow) on the left lobe of liver and had well marginated capsule.

소견을 보였으며 7번과 8번 구획에 1 cm 미만의 종괴가 관찰되어서 쐐기생검을 시행하였으나 국소적인 호산구의 침윤만 관찰되었다. 병리소견에서 간좌엽의 종괴는 장경 3.5 cm 크기로, 주위와 경계가 좋으며 피막으로 둘러싸여 있었다. 절단면은 괴사로 인하여 밝은 회황색을 보였으며, 부서지기 쉬운 상태였다(Fig. 3). 현미경 소견에서 종괴를 구성하는 조직은 거의 대부분 괴사되었으나, 일부분에서는 두 층 이상의 종양세포로 구성된 육주형 배열이 관찰되어 간세포암을 시사하였다(Fig. 4). 종양 주변에서 비교적 큰 크기의 혈관이 관찰되었으며, 그 내강은 전체 또는 부분적으로 폐쇄된 소견을 보였다(Fig. 5). 주변 간조직은 만성 B형 간염에 의하여 1도의 간소엽 활성도, 2도의 문맥역/문맥주변부 활성도 및 3도의 섬유화를 보였다. 환자는 수술 후 전반적인 상태가 호전되어 현재는 외래 추적 중이다.

고 찰

간세포암의 자연퇴행은 매우 드물게 일어나는 현상으로 이전에 보고된 바로는 간종괴의 급격한 증가,[6] 과다한 상부위장관출혈,[12,15] 국소 cytokine의 영향,[5] 종양 성장에 필요한 환경적 인자 공급의 중지,[5,8,12,14] 산소 및 영양분 공급의 국소적 차단,[11] 한약재 등의 투약,[5] 지속적인 발열,[4,9] 수혈,[7] 감염,[9] 급속한 성장 속도[6] 등과 연관되어 있는 것으로 알려져 있다.

조직병리 소견에서 간세포암을 시사하는 소견으로는 유사분열, 중등도 이상의 핵이형성, 두 세포 두께 이상의 지주(trabeculae), reticulin 섬유의 소실, 세포질 대 핵 비의 증가, 위선형의 성장 양상(pseudoglandular growth pattern), 정맥 침범 소견 및 국소적인 세포 변형 등을 들 수 있다. 종양의 괴사 자체도 간세포암을 시사하는 소견으로 알려져 있고 이는 지금까지 보고된 간세포암의 자연퇴행 증례에서도 관찰된 바 있다.[11] 또한 간세포암에서의 핵은 이형성, anisonucleosis, 불명확한 핵 경계, 뚜렷한 인, 부분적인 유사분열 형태 등의 소견을 보인다.[20] 본 증례의 경우에 피막이 잘 형성되어 있고 내부 종괴가 완전 괴사된 소견이 악성을 시사한다고 생각할

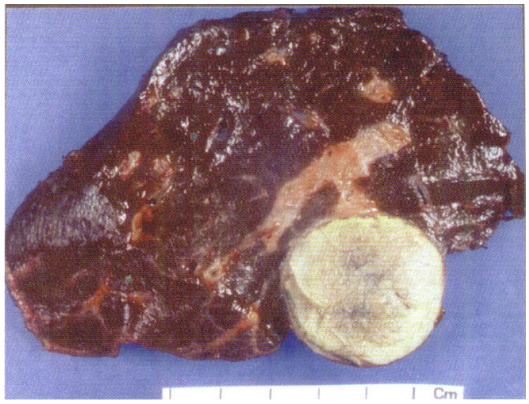

Fig. 3. Gross feature of the tumor. It reveals a well circumscribed, encapsulated and round mass with whitish yellow & necrotic cut surface.

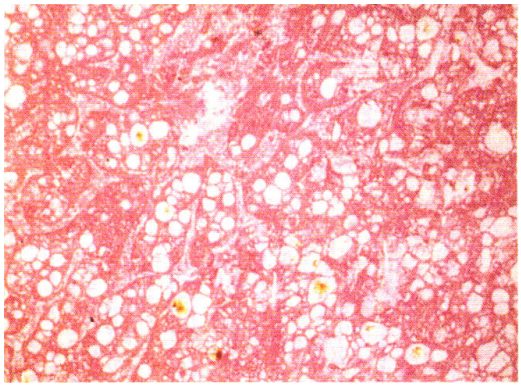

Fig. 4. Microscopic feature of the tumor. It shows thick trabecular pattern of the tumor with extensive necrotic change (H&E stain, ×200).

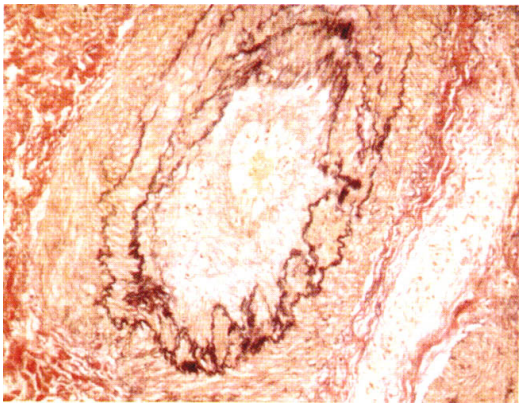

Fig. 5. Microscopic feature of feeding artery. The lumen of the feeding artery shows partial occlusion (Elastic-VanGieson's stain, ×100).

수 있으며[4,7] 관찰이 가능하였던 일부 핵에서 과염색성, 뚜렷한 인의 소견을 보였고 두 세포 두께 이상의 배열도 관찰되었으므로 International Working Party의 진단 기준에 의해 조직학적으로 간세포암에 합당하다고 할 수 있겠다.[20] 특수염색이 가능하였다면 HBsAg에 대한 염색 및 UCD/PRD 10.11,13 QBend10[3] 등을 이용한 면역조직검사를 시도해 볼 수 있었을 것으로 생각되나 모두 괴사되고 온전한 세포가 관찰되지 않아서 불가능하였다. 그 외에도 anti-HBc가 양성이고 조직검사에서 만성 간염에 의한 간소엽 활성도, 문맥역/문맥주변부 활성도 및 섬유화 소견을 보였으므로 만성 B형 간염에 의한 간세포암을 뒷받침하는 증거라고 할 수 있겠다.

항암제나 수술적 절제술 없이 퇴행된 종양을 자연퇴행이라고 정의한 연구가 있었는데[19] 본 증례의 경우는 항암제나 절제술이 시행된 바가 없이 완전 괴사된 상태에서 발견되었으므로 자연퇴행을 확진할 만한 증거가 부족하나 그 가능성은 충분히 높을 것으로 생각된다. 본 증례에서 비교적 자연퇴행이 잘 될 수 있는 선종과 혼동했을 가능성을 완전히 배제할 수는 없으나 병리 소견에서 선종은 주로 섬유화 피막이 없으면서 대부분 정상 세포기질에서 동반된다고 알려져 있으며 만성 간질환에서는 아주 드물게 발생하는 것으로 알려져 있으므로 본 증례와 같이 만성 간질환이 동반된 경우에서 선종일 가능성은 매우 적다고 할 수 있다.[20]

위에서 언급한 바와 같이 간세포암이 자연적으로 퇴행하는 기전으로는 크게는 직접적인 혈관경색을 유발시킬 수 있는 상황, 간접적으로 세포경색을 일으키는 상황, 면역학적 기전, 환경적인 영향, 혈관조영술의 시술,[10] 약물, 호르몬의 영향 등을 생각할 수 있다. 현재까지 보고된 증례들 중 그 퇴행의 기전으로 추정되는 가장 많은 원인은 경색에 의한 종양의 괴사다. 상대적으로 많은 혈류를 공급받아 종양의 민감성이 증가되어 있는 상태에서 소화관출혈과 같은 원인에 의하여 상대적인 허혈이 발생하여 자연감퇴가 이루어진다고 주장한 보고가 있으며[7] 병리소견에서 관찰되는 동맥 내 혈전에 의해서 경색이 발생되었을 가능성을 제시한 연구가 있다.[11] 또한 심한 간경변증으로 인하여 종양으로의 혈류 공급이 원할하지 못한 것도 한 원인이 될 수 있다고 주장한 연구가 있었다.[17] 그 외에도 감염이나 면역인자 등과 같은 원인에 의해 종양 증식의 반감기가 짧아져서 급격한 증식이 이루어지고 혈류 공급이 이에 미치지 못해서 종양의 퇴행이 이루어졌을 가능성을 제시한 보고도 있다. 본 증례의 경우는 비록 자연퇴행하였다고 결론지을 만한 증거는 부족하나 병리 소견에서 동맥내강에 전체 또는 부분적인 폐쇄 소견이 관찰되었기 때문에 풍부한 혈류를 공급받던 종양에 급격한 동맥 내 혈전으로 인한 허혈이 유발되어 종괴의 자연괴사가 진행되었을 가능성이 높다고 판단된다. 국내에서 보고되었던 자연퇴행한 간세포암의 증례에서도 허혈에 의한 가능성이 제시된 바 있으나 정확한 근거는 제시하지 못했으며 본 증례에서는 허혈에 의한 자연 퇴행을 시사하는 혈관 내 혈전이 직접적으로 확인되어 자연 퇴행의 가능성으로 제시된 많은 기전 중에 허혈을 더욱 뒷받침하는 증례라고 생각된다. 간실질에서는 만성 간염의 소견을 보이고 있으나 혈류공급을 차단할 정도의 심한 간경변증은 아니었으므로 간경변증에 의한 경색을 생각하기는 힘들며, 혈관 손상[6,10]에 의한 경색 및 활성화된 면역계에 의한 가능성을 시사하는 소견은 없었다. 또한 약물, 수혈, 발열, 음주의 중단, 한약재 복용, 감염, 호르몬제 복용 등의 관련된 바도 본 증례에서는 없었다.

저자 등은 우상복부 통증을 주소로 내원한 70세 남자 환자에서 간내 종괴가 발견되어 진단 및 치료 목적으로 시행한 간절제술 후 우연히 발견된 간세포암의 자연괴사 1예가 있어 보고하는 바이며, 자연퇴행의 확실한 증거는 없으나 혈관 내 색전에 의해 자연퇴행의 가능성을 보인 증례로 생각한다. 현재까지 간세포암의 자연퇴행이 유발되는 확실한 원인은 밝혀진 것이 없어 기전을 밝히기 위해서는 자연퇴행이 의심되는 증례들이 계속적으로 보고되어야 할 것으로 판단된다.

참 고 문 헌

1. Hadziyannis SJ. Hepatocellular carcinoma and type B hepatitis. Clin Gastroenterol 1980;9:117-134.

2. Iwama S, Ohnishi K, Nakajima Y, et al. A clinical study of hepatocellular carcinoma (HCC) in relation to hepatitis B seromarkers: implications of non-A, non-B hepatitis (NANB). Hepatology 1982;2:117.
3. Kaczynski J, Hansson G, Remotti H, Wallerstedt S. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. Hepatology 1998;32:147-150.
4. Markovic S, Ferlan-Marolt V, Hlebanja Z. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. Am J Gastroenterol 1996;91:392-393.
5. Grossmann M, Hoermann R, Weiss M, et al. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. Am J Gastroenterol 1995;90:1500-1503.
6. Suzuki M, Okazaki N, Yoshino M, Yoshida T. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma: a case report. Hepatogastroenterology 1989;36:160-163.
7. Sato Y, Fujiwara K, Nakagawa S, et al. A case of spontaneous regression of hepatocellular carcinoma with bone metastasis. Cancer 1985;56:667-671.
8. Gottfried EB, Steller R, Paronetto F, Lieber CS. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 1982;82:770-774.
9. Lam KC, Ho JC, Yeung RT. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma: a case study. Cancer 1982;50:332-336.
10. Tarav PG. Spontaneous necrosis of liver cancer: one more possible cause. Am J Gastroenterol 1996; 1:1872-1873.
11. Imaoka S, Sasaki I, Masutani S, et al. Necrosis of hepatocellular carcinoma caused by spontaneously arising arterial thrombus. Hepatogastroenterology 1994;41:359-362.
12. Gaffey MJ, Joyce JP, Carlson GC, Esteban JM. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. Cancer 1990;65:2779-2783.
13. Ozeki Y, Matsubara N, Tateyana K, Kokubo M, Shimoji H, Katayama M. Spontaneous complete necrosis of hepatocellualr carcinoma. Am J Gastroenterol 1996;91:391-392.
14. McCaughan GW, Bilous MJ, Gallagher ND. Long-term survival with tumor regression in androgen-induced liver tumors. Cancer 1985;56:2622-2626.
15. Tocci G, Conte A, Guarascio P, Visco G. Spontaneous remission of hepatocellular carcinoma after massive gastrointestinal haemorrhage. BMJ 1990; 300:641-642.
16. Chien RN, Chen TJ, Liaw YF. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. Am J Gastroenterol 1992;87:903-905.
17. Halteren HK, Salemans JM, Peters H, Vreugdenhil G, Driessen WM. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 1997;27:211-215.
18. **이승옥, 임철수, 이수택, 김대곤, 안득수. 자연퇴행 후 재발한 간세포암 1예. 대한소화기학회지** 1999;33: 580-586.
19. Everson TC, Cole WH. Spontaneous regression of cancer. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders, 1966.
20. International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular lesions. Hepatology 1995;22; 983-993.